

ПРИРАЧНИК ЗА ЗДРАВСТВЕНИТЕ РАБОТНИЦИ

Информации за ризиците од употребата на валпроат (Деракине/Деракине Chrono) кај пациентки и бремени жени

Контрацепција и превенција на бременост

Внимателно прочитајте го прирачникот пред да им препишете валпроат на пациентките. Овој прирачник претставува мерка за намалување на ризикот, како дел од програмата за превенција на бременост, чија цел е намалување на изложеноста на лекот валпроат во тек на бременост.



СОДРЖИНА

Цел на овој прирачник	3
Резиме	4
1. Информации за конгениталните малформации и невролошко-развојните нарушувања	6
• Конгенитални малформации.....	6
• Невролошко-развојни нарушувања.....	6
2. Улогата на разните здравствени работници	7
3. Услови за препишување валпроат: програма за превенција на бременост	9
4. Третман на пациентки со валпроат	10
• Пациентки - прво препишување	10
• Жени во репродуктивен период кои не планираат бременост.....	12
• Жени во репродуктивен период кои планираат бременост	14
• Жени со непланирана бременост	16
5. Прекин на терапијата со валпроат или префрлање на друг лек	18
• Пациентки со биполарно нарушување.....	18
• Пациентки со епилепсија	18



ЦЕЛ НА ОВОЈ ПРИРАЧНИК

Овој прирачник за здравствени работници е едукативен материјал од програмата за превенција на бременост кај пациентки кои примаат терапија со валпроат, наменета и за здравствените работници и пациентките.

Неговата цел е да даде информации за тератогените ризици поврзани со употребата на валпроат за време на бременост и активности кои треба да се превземат за да се минимизираат ризиците кај пациентката и да осигура дека Вашата пациентка го разбира ризикот на соодветен начин.

Во прирачникот се достапни ажурирани информации за ризиците од **конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања** кај деца изложени на валпроат за време на бременост.

Природата на ризиците за децата изложени на валпроат за време на бременост се исти без оглед на индикацијата за која е препишан валпроат. Според тоа, мерките за минимизирање на ризиците опишани во овој прирачник се однесуваат за употребата на валпроат независно од индикацијата.

Овој прирачник е наменет, но не е ограничен, за следниве здравствени работници: специјалисти вклучени во лекувањето на епилепсија или биполарно нарушување, доктори по општа пракса, гинеколози/акушери, бабици, медицински сестри и фармацевти.

Едукативните материјали за валпроат развиени конкретно за девојки и жени во репродуктивен период кои се на терапија со валпроат се:

- Прирачник за пациентката
- Годишен образец за утврдување на ризикот
- Картичка за пациентката.

Користете го овој прирачник заедно со прирачникот за пациентки.

Треба да им дадете примерок од **Прирачникот за пациентката** на сите пациентки третирани со валпроат - девојки или жени во репродуктивен период (или нивните родители/законски старател или негувател за пациенти што се малолетни или немаат способност да донесат информирана одлука).

Треба да го користите **Годишниот образец за утврдување на ризикот** и правилно да ја документирате неговата употреба, на почетокот на терапијата со валпроат, за време на секоја годишна ревизија на терапијата со валпроат, како и во случај на бременост доколку настане за време на терапијата.

На пациентките треба да им давате **Картичка за пациентката** секогаш кога издавате валпроат.

За пациентките кои се малолетни или немаат способност да донесат информирана одлука, информациите и советите за ефикасни методи за контрацепција и за употребата на валпроат за време на бременост соопштете им ги на нивните родители/законски старател/негувател и погрижете се јасно да ја разберат содржината.

Ве молиме прочитајте ја најновата верзија на Збирниот извештај за особините на лекот пред да препишете валпроат (достапен на веб-страницата <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/>).

РЕЗИМЕ

Валпроат содржи валпроична киселина која, кога се применува за време на бременост, е поврзана со:

- Зголемен ризик за конгенитални малформации
- Зголемен ризик за невролошко-развојни нарушувања

СПЕЦИЈАЛИСТИ И ЛЕКАРИ ПО ОПШТА ПРАКСА*:

Терапија со валпроат може да се иницира кај девојчиња само ако другите терапии се неефикасни или пациентката не ги поднесува.

Мора да се исклучи бременост пред да се почне терапија со валпроат. Терапијата со валпроат не смее да се започне кај жени во репродуктивниот период без да добијат негативен резултат на тест за бременост (т.е. плазматски тест за бременост) потврден од здравствен работник, за да се исклучи ненамерна употреба при бременост.

Ако решите да третирате девојчиња, адолесцентки или жени во репродуктивниот период со валпроат, терапијата треба да се проценува (ре-евалуира) редовно, најмалку еднаш годишно.

Пациентки - прво препишување

1. Започнете со валпроат само ако нема друга соодветна алтернативна терапија,
2. Објаснете ѝ ги на Вашата пациентка ризиците поврзани со валпроат кога се користи во бременост,
3. Објаснете ѝ на Вашата пациентка дека е задолжително да се користи ефикасна контрацепција непрекинато за време на целото траење на терапијата,
4. Кажете и на Вашата пациентка веднаш да Ве контактира ако мисли дека можеби е бремена или е бремена.

Жени во репродуктивен период - кои не планираат бременост

1. При секоја посета повторно проценете дали терапијата со валпроат е сè уште соодветна за Вашата пациентка,
2. При секоја посета потсетете ја пациентката на ризиците од употребата на валпроат за време на бременост,
3. На секоја контрола, потсетете ја Вашата пациентка дека за време на целата терапија со валпроат задолжителна е употреба на ефикасна контрацепција и истата да не се прекинува,
4. При секоја посета, потсетете ја Вашата пациентка веднаш да Ве контактира ако мисли дека можеби е бремена или е бремена.

Жени во репродуктивен период - кои планираат бременост

1. Потсетете ја Вашата пациентка за ризиците од употребата на валпроат за време на бременост,
2. Прекинете ја терапијата со валпроат и префрлете ја Вашата пациентка на



алтернативна терапија доколку е соодветно за неа (видете во делот 5. во овој Прирачник),

3. Потсетете ја Вашата пациентка дека за префрлањето на друг лек е потребно време,
4. Објаснете ѝ на Вашата пациентка дека треба да прекине со контрацепцијата само откако ќе заврши терапијата со валпроат.

Жени со непланирана бременост

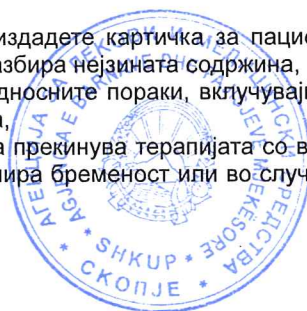
1. Договорете итен преглед со Вашата пациентка,
2. Објаснете ѝ зошто треба да продолжи со терапијата до контролниот преглед,
3. Уверете се дека Вашата пациентка и нејзиниот партнер ги разбрале ризиците поврзани со валпроат и упатете ги на понатамошно советување со специјалист,
4. Прекинете ја терапијата со валпроат и префрлете ја Вашата пациентка на алтернативна терапија доколку е соодветно за неа (видете во делот 5. во овој Прирачник).

ГИНЕКОЛОЗИ/АКУШЕРИ, БАБИЦИ, МЕДИЦИНСКИ СЕСТРИ*

1. Советувајте за методите на контрацепција и за планирањето на бременоста
2. Дадете информации за ризиците од употребата на валпроат за време на бременоста,
3. Кога пациентката ќе побара советувања за бременоста, упатете ги неа и нејзиниот партнер кај специјалист со искуство во тератогени нарушувања за проценка и советување во врска со изложеноста за време на бременост.

ФАРМАЦЕВТИ*:

1. Секогаш кога издавате валпроат, издадете картичка за пациентката, и осигурете се дека пациентката ја разбира нејзината содржина,
2. Потсетете ја пациентката на безбедносните пораки, вклучувајќи ја и потребата од ефикасна контрацепција,
3. Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на лекар ако планира бременост или во случај на сомнеж за бременост.



*Повеќе информации може да се најдат во делот 2. од овој прирачник.

1. ИНФОРМАЦИИ ЗА КОНГЕНИТАЛНИТЕ МАЛФОРМАЦИИ И НЕВРОЛОШКО-РАЗВОЈНИТЕ НАРУШУВАЊА

Валпроатот содржи валпроична киселина, активна состојка со познати тератогени ефекти кои може да резултираат со конгенитални малформации. Достапните податоци покажуваат дека изложеноста на валпроат *in utero* исто така може да се поврзе со зголемен ризик од невролошко-развојни нарушувања. Овие ризици накратко се опишани подолу.

1. КОНГЕНИТАЛНИ МАЛФОРМАЦИИ

Мета-анализите (вклучувајќи регистри и кохортни истражувања) покажале дека околу 11%¹ од децата на жени со епилепсија, изложени на монотерапија со валпроат за време на бременоста, имаат тешки конгенитални малформации. Тоа е поголемо од ризикот за тешки малформации кај општата популација (околу 2-3%). Ризикот за тешки конгенитални малформации кај деца по *in utero* изложеност на антиепилептична политерапија која вклучува валпроат е поголем од тој со антиепилептична политерапија која не вклучува валпроат. Ризикот е дозно-зависен кај монотерапија со валпроат и достапните податоци сугерираат дека тој е дозно-зависен и кај политерапија со валпроат. Сепак, граничната доза под која не постои ризик не може да се утврди. Најчестите типови малформации опфаќаат дефекти на невронската туба, фаџијален дисморфизам, расцепена усна и непце, краниостеноза, кардиолошки, бубрежни и урогенитални дефекти, дефекти на екстремитетите (вклучително билатерална аплазија на радиусот) и мултипли аномалии на разни системи на телото. Изложеноста на валпроат *in utero* исто така може да резултира со:

- унилатерално или билатерално нарушување на слухот или глувост, кое може да не биде реверзибилно².
- малформации на очи (вклучувајќи колобом и микрофталмија) кои биле пријавени заедно со други конгенитални малформации. Овие малформации на очите можат да влијаат на видот.

2. НЕВРОЛОШКО-РАЗВОЈНИ НАРУШУВАЊА

Податоците покажуваат дека изложеноста на валпроат *in utero* може да има несакани ефекти врз менталниот и физичкиот развој на изложените деца. Ризикот од невролошко-развојни нарушувања (вклучувајќи го ризикот од аутизам) се чини дека е дозно-зависен кога валпроат се користи како монотерапија, но граничната доза под која не постои ризик, не може да се утврди од достапните податоци. Кога валпроат се администрира во политерапија заедно со други анти-епилептични лекови во тек на бременост, ризиците од невролошко-развојни нарушувања кај потомството исто така се сигнификантно зголемени во споредба со ризиците кај оние деца од општата популација или родени од нетретирани епилептични мајки.

Точниот период на бременост кој е со ризик од овие ефекти не е сигурен и можноста за ризик низ целата бременост не може да се исклучи.

Кога валпроат е администриран како монотерапија, студиите^{3,6} кај деца во предучилишна возраст покажуваат дека до 30-40% од децата кои биле изложени на валпроат *in utero* имаат задоцнувања во раниот развој, како покасно прозборување и проодување, помали интелектуални способности, слаби јазични вештини (зборување и разбирање) и проблеми со меморијата.

Коефициентот на интелигенција (IQ) измерен кај деца од училишна возраст (6 години) кои биле изложени на валпроат *in utero* во просек бил за 7-10 единици понизок од децата кои биле изложени на други антиепилептични лекови⁷. Иако не може да се исклучи улогата на други фактори, постојат докази дека кај деца изложени на валпроат, ризикот од интелектуално нарушување може да не зависи од IQ на мајката.

Постојат ограничени податоци за долгорочните исходи.

Достапните податоци од популациона студија покажуваат дека кај децата кои биле изложени на валпроат *in utero* има зголемен ризик за нарушување од спектарот на аутистични нарушувања (приближно 3-пати поголем) и детски аутизам (приближно 5-пати поголем) споредено со неизложената популација од студијата⁸. Достапните податоци од друга популациона студија покажуваат дека кај децата кои биле изложени на валпроат *in utero* постои зголемен ризик од појава на дефицит на концентрација/хиперактивни нарушувања (анг. Attention deficit/hyperactivity disorder - ADHD) (за околу 1.5 пати) споредено со неизложената популација од студијата.⁹

2. УЛОГАТА НА РАЗНИ ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ*

СПЕЦИЈАЛИСТ:

- Дијагноза
- Започнување терапија по негативен резултат на тест за бременост (т.е. плазматски тест за бременост)
- Објаснете ги ризиците за конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања кога валпроат се користи за време на бременост и погрижете се пациентката да ги разбере
- Дајте го прирачникот за пациентки
- Обезбедете совети за ефикасна контрацепција и превенција на бременост
- Годишна проценка (ре-евалуација) на терапијата, и по потреба ad-hoc проценка на терапијата
- Префрлање на друга терапија и прекин на терапијата со валпроат
- Пополнете го и потпишете го годишниот образец за утврдување на ризикот со Вашиот пациент и тоа:
 - на почетокот на терапијата,
 - при секој годишен преглед,
 - кога пациентката се советува за планирана или непланирана бременост
- Во случај да дошло до изложување со валпроат во тек на бременост, упатете ја пациентката до специјалист за следење бременост и до специјалист искусен во тератогени нарушувања за проценка и советување во врска со изложеноста за време на бременост.

ЛЕКАР ПО ОПШТА ПРАКСА:

- Упатете ја пациентката до соодветен специјалист за да ја потврди дијагнозата на епилепсија или биполарно нарушување и да започне терапија
- Погрижете се терапијата соодветно да се применува понатаму
- Потсетете ја пациентката за годишна контрола кај специјалистот
- Образложете ги сите информации за ризиците од користење Валпроат за време на бременост и погрижете се пациентката да ги разбере
- Обезбедете совети за ефикасна контрацепција и превенција на бременост
- Упатете ја пациентката до нејзиниот специјалист кога се советува за бременост
- Упатете ја пациентката до нејзиниот специјалист за промена или прекин на лекот ако ѝ се влоши состојбата
- Дајте ѝ го на пациентката прирачникот наменет за неа.

ГИНЕКОЛОГ/АКУШЕР; БАБИЦА; МЕДИЦИНСКА СЕСТРА

- Обезбедете советување за ефикасна контрацепција и советување за превенција на бременост
- Дајте ги сите информации за ризиците од користење валпроат за време на бременост и погрижете се пациентката да ги разбере
- Упатете ја пациентката до нејзиниот специјалист кога таа ќе побара советување за бременост

ФАРМАЦЕВТ:

- Секогаш кога издавате валпроат, издадете ја картичката наменета за пациентката, и осигурете се дека пациентката ја разбира нејзината содржина
- Потсетете ја пациентката за безбедносните пораки заедно со потребата за ефикасна контрацепција
- Осигурајте се дека пациентката го добила прирачникот наменет за неа.
- Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на лекар ако планира бременост или во случај на сомнеж за бременост
- Издавајте го лекот валпроат во оригиналното пакување со предупредувањата наведени на надворешната страна.



* Видете ги и препораките во делот 4. во овој прирачник.

3. УСЛОВИ ЗА ПРЕПИШУВАЊЕ ВАЛПРОАТ: ПРОГРАМА ЗА ПРЕВЕНЦИЈА НА БРЕМЕНОСТ

Валпроат е ефикасна терапија за епилепсија и биполарно нарушување.

Кај девојчиња и жени во репродуктивен период терапијата со валпроат мора да ја иницира и да ја надгледува специјалист искусен во лекувањето на епилепсија или биполарно нарушување.

Валпроат не треба да се користи кај девојчиња и жени во репродуктивен период освен ако другите терапии се неефикасни или пациентката не ги поднесува.

Кај девојчиња и жени во репродуктивен период терапијата со валпроат може да почне само ако се исполнети условите на Програмата за превенција на бременост (наведени подолу).

Услови на Програмата за превенција на бременост

Докторот што го препишува лекот мора да се погрижи:

- Во секој случај треба да се проценат поединечните околности, и вклучувајќи ја пациентката во разговорот за да се гарантира нејзината ангажираност, да се зборува за опции за терапија и да се направи сè за таа да ги разбере ризиците и мерките што се потребни за ризиците да се сведат на минимум.
- Потенцијалот за бременост се проценува кај сите пациентки.
- Пациентката ги разбира и прифаќа ризиците за конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања, како и големината на тие ризици за децата изложени на валпроат *in utero*.
- Пациентката ја разбира потребата од правење тест за бременост пред почеток на терапијата, а по потреба и за време на терапијата.
- Пациентката е советувана во однос на контрацепцијата и пациентката е способна да се придржува на упатството за користење ефикасна контрацепција*, без прекин за време на целата терапија со валпроат.
- Пациентката ја разбира потребата за редовна (најмалку еднаш годишно) проценка на терапијата од специјалист искусен во лекувањето на епилепсија или биполарни нарушувања.
- Пациентката ја разбира потребата да се консултира со нејзиниот доктор штом ќе почне да планира бременост за навреме да разговара и да се префрли на алтернативна терапија пред зачнувањето и прекилот на контрацепцијата.
- Пациентката ја разбира потребата итно да се консултира со нејзиниот доктор во случај на бременост.
- Пациентката го примила прирачникот за пациентки.
- Пациентката потврдилa дека ги разбира опасностите и неопходните мерки на претпазливост поврзани со употребата на валпроат (Годишен образец за утврдување на ризикот).

Овие услови се однесуваат и за жени кои моментално не се сексуално активни, освен ако докторот што го препишува лекот смета дека има убедливи причини кои укажуваат дека не постои ризик од бременост.

* Треба да се користи барем еден ефикасен метод на контрацепција (по можност форма која не зависи од корисникот како што е интра-утерино помагало или имплант) или две комплементарни форми на контрацепција, меѓу кои и метод со бариера. За секоја пациентка, треба да се проценат поединечните околности, кога се избира методот на контрацепција и да се вклучи пациентката во разговорот, за да се гарантира дека таа ќе се ангажира и ќе се придржува до избраните мерки. Дури и да има аменореа, таа мора да ги следи сите совети за ефикасна контрацепција.

4. ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТКИ СО ВАЛПРОАТ

А. ПРВО ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОТ КАЈ ПАЦИЕНТКИ

Ова треба да го правите ако - по медицинска евалуација - размислувате на Вашата пациентка за првпат да ѝ препишете валпроат.

Прво:

1. Потврдете дека терапијата со валпроат е соодветна за Вашата пациентка

- Мора да потврдите дека другите терапии се неефикасни или дека Вашата пациентка не ги поднесува.

2. Објаснете и погрижете се Вашата пациентка или нејзините родители/законски старател/негувател совршено го разбрале следново:

- Пред првото препишување мора да се исклучи бременост преку негативен резултат на тест за бременост (т.е. плазматски тест за бременост), а по потреба и потоа
- Ризиците за бременост поврзани со основната состојба
- Конкретните ризици поврзани со валпроат кога се користи во бременост
- Потребата пациентката да се придржува кон ефикасна контрацепција, без прекин, за време на целата терапија со валпроат за да се избегне несакана бременост
- Потребата за редовна (најмалку еднаш годишно) проценка на терапијата на пациентката од страна на лекар специјалист
- Потребата пациентката итно да се консултира со нејзиниот доктор во случај на бременост.

3. Препораки кога валпроат се препишува на девојчиња:

- Проценете кога е најсоодветно време да дадете совет за контрацепција и превенција на бременост (ако има потреба, упатете ја пациентката кај специјалист за советување)
- Објаснете го ризикот од конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања на родителите/законскиот старател/негувателот (и на девојчето, во зависност од неговата возраст)
- Објаснете им ја на родителите/законскиот старател/негувателот (и на девојчето во зависност од возраста) важноста од контактирањето со специјалист штом девојчето третирано со валпроат ќе ја добие првата менструација
- Проценувајте ја потребата за терапија со валпроат барем еднаш годишно и размислете за алтернативни терапии кај девојчињата кои ја добиле првата менструација
- Проценете ги сите опции девојчињата да ги префрлите на алтернативна терапија пред да станат возрасни.

Второ, на Вашата пациентка треба да ѝ дадете дополнителни информации:

4. За докторите кои го препишуваат лекот: дајте ѝ примерок од Прирачникот за пациентки на Вашата пациентка или на нејзините родители/законски старател/негувател



5. Фармацевти:

- Секогаш кога издавате валпроат, издадете ја картичката за пациентката, и осигурете се дека пациентката ја разбира нејзината содржина
- Кажете ѝ на пациентката да ја чува картичката
- Потсетете ја пациентката за безбедносните пораки заедно со потребата за ефикасна контрацепција
- Осигурајте се дека пациентката го добила прирачникот наменет за неа.
- Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на доктор ако планира бременост или во случај на сомнеж за бременост
- Издавајте го лекот валпроат во оригиналното пакување со предупредувањата наведени на надворешниот дел на пакувањето.

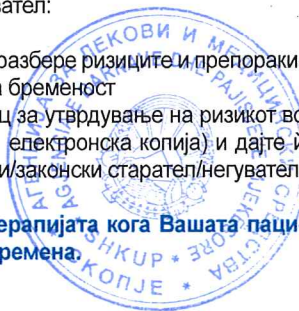
На крај

6. За докторите специјалисти:

Пополнете го и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот со Вашата пациентка или нејзините родители/законски старател/негувател:

- Овој образец е за Вашата пациентка целосно да ги разбере ризиците и препораките поврзани со употребата на валпроат за време на бременост
- Чувајте примерок од потпишаниот Годишен образец за утврдување на ризикот во медицинското досие на пациентката (ако е можно, електронска копија) и дајте ѝ примерок на пациентката или на нејзините родители/законски старател/негувател.

7. Планирајте повторна проценка (ре-евалуација) на терапијата кога Вашата пациентка планира бременост или кога ќе може да остане бремена.



Б. ЖЕНИ ВО РЕПРОДУКТИВЕН ПЕРИОД КОИ НЕ ПЛАНИРААТ БРЕМЕНОСТ

Ова треба да го правите ако - по медицинска евалуација - размислувате на Вашата пациентка повторно да ѝ препишете валпроат. Треба:

Прво:

1. Потврдете дека терапијата со валпроат е соодветна за Вашата пациентка

- Мора да потврдите дека другите терапии се неефикасни или пациентката не ги поднесува
- Направете редовна (најмалку еднаш годишно) проценка на терапијата.

2. Објаснете и погрижете се пациентката да ги разбере

- Ризиците за бременоста што се поврзани со основната состојба
- Ризиците поврзани со валпроат кога се користи во бременост
- Потребата да се придржува кон ефикасна контрацепција, без прекин, за време на целата терапија со валпроат за да се избегне непланирана бременост, и ако има потреба, разгледајте ја опцијата за спроведување на тест за бременост (плазматски тест за бременост)
- Потребата итно да се консултира со нејзиниот доктор во случај на бременост
- Потребата за редовна (најмалку еднаш годишно) проценка на терапијата.

3. Разговарајте за методите на контрацепција и по потреба упатете ја пациентката на советување пред зачнување.

Второ, треба на Вашата пациентка да ѝ дадете дополнителни информации:

4. За докторите кои го препишуваат лекот: дајте ѝ примерок од Прирачникот за пациентки, на Вашата пациентка или на нејзините родители/законски старател/негувател

5. Фармацевти:

- Секогаш кога издавате валпроат, издадете ја картичката за пациентката, и осигурете се дека пациентката ја разбира нејзината содржина
- Кажете ѝ на пациентката да ја чува картичката
- Потсетете ја пациентката за безбедносните пораки заедно со потребата за ефикасна контрацепција
- Осигурајте се дека пациентката го добила прирачникот наменет за неа.
- Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на доктор ако планира бременост или во случај на сомнеж за бременост
- Издавајте го лекот валпроат во оригиналното пакување со предупредувањата наведени на надворешниот дел на пакувањето.

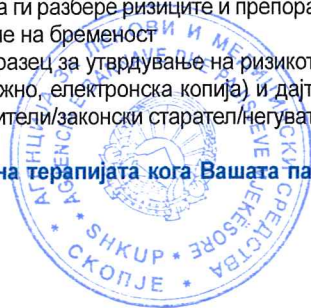
На крај

6. За докторите специјалисти:

Пополнете го и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот со Вашата пациентка или нејзините родители/законски старател/негувател:

- Овој образец е за Вашата пациентка целосно да ги разбере ризиците и препораките поврзани со употребата на валпроат за време на бременост
- Чувајте примерок од потпишаниот Годишен образец за утврдување на ризикот во медицинското досие на пациентката (ако е можно, електронска копија) и дајте ѝ примерок на пациентката или на нејзините родители/законски старател/негувател.

7. Планирајте повторна проценка (ре-евалуација) на терапијата кога Вашата пациентка планира бременост.



В. ЖЕНИ ВО РЕПРОДУКТИВЕН ПЕРИОД КОИ ПЛАНИРААТ БРЕМЕНОСТ

Прво:

1. Потсетете ја Вашата пациентка и погрижете се да ги разбере ризиците од вродени дефекти и невролошко-развојни нарушувања

- Информирајте ја Вашата пациентка дека наведените нарушувања можат да бидат многу сериозни доколку валпроат се зема за време на бременост
- Фолатите како додаток пред бременост можат да го намалат ризикот од дефекти на невронската туба кои можат да се јават при сите бремености. Но достапните докази не посочуваат на тоа дека го намалуваат ризикот од вродени дефекти или малформации кои настануваат поради изложеност на валпроат¹⁰.
- Но истотака информирајте ја пациентката и за ризиците од нетретирани епилептични напади или биполарно нарушување.

2. Прекинете ја терапијата со валпроат и префрлете ја пациентката на друга терапевтска алтернатива ако е погодно:

- Прочитајте го делот 5. во овој прирачник за префрлање или прекинување на терапијата со валпроат
- Кажете и на Вашата пациентка да не ја прекинува контрацепцијата се додека не биде направена замената со друга терапија
- Докторите по општа пракса треба да ја упатат пациентката до доктор специјалист за прекинување или менување на терапијата.

3. Упатете ја Вашата пациентка до доктор специјалист за советување пред зачнување.

4. Дајте ѝ инструкции на Вашата пациентка да се консултира со матичниот доктор или доктор специјалист веднаш штом ќе се посомнева или утврди дека е бремена.

- Ова е потребно за да се почне со соодветно следење на бременоста
- Тука спаѓа пренаталното следење за да се открие можна појава на дефекти на невронската туба или други малформации
- Кога пациентката ќе побара советувања за бременоста, упатете ги и неа и нејзиниот партнер кај специјалист со искуство во тератогени нарушувања за проценка и советување во врска со изложеноста за време на бременост

Второ, на Вашата пациентка треба да ѝ дадете дополнителни информации:

5. За докторите кои го препишуваат лекот: дајте ѝ примерок од Прирачникот за пациенти, на Вашата пациентка или на нејзините родители/законски старател/негувател

6. Фармацевти:

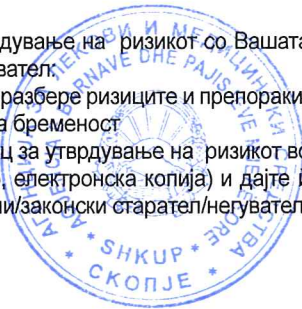
- Секогаш кога издавате валпроат, издадете ја картичката за пациентката, и осигурете се дека пациентката ја разбира нејзината содржина
- Кажете ѝ на пациентката да ја чува картичката
- Потсетете ја пациентката за безбедносните пораки заедно со потребата за ефикасна контрацепција
- Осигурајте се дека пациентката го добила прирачникот наменет за неа.
- Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се упати на доктор ако планира бременост или во случај на сомнеж за бременост
- Издавајте го лекот валпроат во оригиналното пакување со предупредувањата наведени на надворешниот дел на пакувањето.

На крај

7. За докторите специјалисти:

Пополнете го и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот со Вашата пациентка или нејзините родители/законски старател/негувател.

- Овој образец е за Вашата пациентка целосно да ги разбере ризиците и препораките поврзани со употребата на валпроат за време на бременост
- Чувајте примерок од потпишаниот Годишен образец за утврдување на ризикот во медицинското досие на пациентката (ако е можно, електронска копија) и дајте и примерок на пациентката или на нејзините родители/законски старател/негувател.



Г. ЖЕНИ СО НЕПЛАНИРАНА БРЕМЕНОСТ

Прво:

1. Што е можно побрзо договорете итна консултација со Вашата пациентка за повторно да ја процените нејзината терапија

2. Објаснете ѝ зошто треба да продолжи со терапијата сè до контролниот преглед

- Освен ако сте во можност да ѝ дадете друг совет врз основа на Вашата проценка на ситуацијата.

3. Прекинете ја терапијата со валпроат и префрлете ја пациентката на друга алтернативна терапија ако е погодно

- Прочитајте го делот 5. во овој прирачник за префрлање или прекинување на терапијата со валпроат.

4. Погрижете се пациентката:

- Целосно да ги разбере ризиците поврзани со валпроат и,
- Размислете за понатамошно советување со пациентката.

5. Почнете со специјализирано пренатално следење.

- Ова е потребно за да се почне со соодветно следење на бременоста
- Тука спаѓа пренаталното следење за да се открие можна појава на дефекти на невронската туба или други малформации
- Пациентката и нејзиниот партнер треба да се упатат до специјалист со искуство во тератогени нарушувања за проценка и советување во врска со изложеноста за време на бременост.

6. Докторите по општа пракса треба да ја упатат пациентката до доктор специјалист за префрлање на алтернативна терапија и прекинување на терапијата

Второ, на Вашата пациентка треба да и дадете дополнителни информации:

7. За докторите што го препишуваат лекот: дајте ѝ примерок од Прирачникот за пациентки, на Вашата пациентка или на нејзините родители/законски старател/негувател



8. Фармацевти:

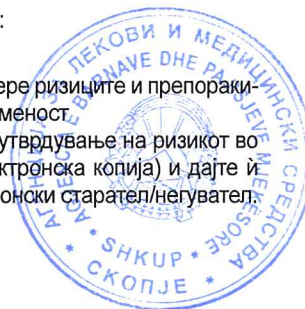
- Секогаш кога издавате валпроат, издадете ја картичката за пациентката, и осигурете се дека пациентката ја разбира нејзината содржина
- Кажете ѝ на пациентката да ја чува картичката
- Потсетете ја пациентката за безбедносните пораки заедно со потребата за ефикасна контрацепција
- Осигурајте се дека пациентката го добила прирачникот наменет за неа.
- Советувајте ја пациентката да не ја прекинува терапијата со валпроат и итно да се обрати на нејзиниот доктор специјалист во случај на бременост
- Издавајте го лекот валпроат во оригиналното пакување со предупредувањата наведени на надворешниот дел на пакувањето.

На крај

9. За докторите специјалисти:

Пополнете го и потпишете го Годишниот образец за утврдување на ризикот со Вашата пациентка или нејзините родители/законски старател/негувател:

- Овој образец е за Вашата пациентка целосно да ги разбере ризиците и препораките поврзани со употребата на валпроат за време на бременост
- Чувајте примерок од потпишаниот Годишен образец за утврдување на ризикот во медицинското досие на пациентката (ако е можно, електронска копија) и дајте и примерок на пациентката или на нејзините родители/законски старател/негувател.



5. ПРЕКИНУВАЊЕ НА ТЕРАПИЈА СО ВАЛПРОАТ ИЛИ ПРЕФРЛАЊЕ НА ДРУГ ЛЕК

Пациенти со биполарно нарушување

Валпроат е контраиндициран во бременост.

Валпроат е контраиндициран кај жени во репродуктивен период, освен ако не се исполнети условите на програмата за превенција на бременост (видете во делот 3. од овој прирачник).

Ако жената планира да остане бремена, докторот што го препишува лекот мора да ја префрли пациентката на друга алтернативна терапија. Префрлањето треба да се направи пред зачнувањето и пред прекилот на контрацепцијата.

Ако жената остане бремена, терапијата со валпроат мора да се прекине и пациентката да се префрли на друга терапија.

Општи упатства кои треба да се земат предвид за пациентки со биполарно нарушување:

„Ако треба да се прекинат стабилизаторите на расположение, се препорачува дозата полека да се намалува затоа што тоа го намалува ризикот од релапс.“¹¹

„Според тоа, дозата на валпроат треба да се намалува постепено во период од неколку недели за да се намали можноста за ран релапс. Во случај на акутна манична епизода кај бремената жена која зема валпроат, се препорачува многу побрзо намалување на дозата и истовремено воведување на алтернативната терапија“.¹²

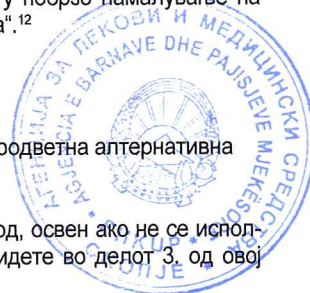
Пациентки со епилепсија

Валпроат е контраиндициран при бременост, освен ако нема соодветна алтернативна терапија.

Валпроат е контраиндициран кај жени во репродуктивен период, освен ако не се исполнети условите на програмата за превенција на бременост (видете во делот 3. од овој прирачник).

Доколку жената планира да забремени, потребно е специјалист со искуство во третман на епилепсија да направи повторна проценка (ре-евалуација) на терапијата со валпроат и да размисли за можностите за префрлање на друга алтернативна терапија. Потребно е да се вложи напор префрлањето на соодветната алтернативна терапија да настане пред зачнувањето и пред да се прекине контрацепцијата.

Доколку жената забремени додека прима валпроат, веднаш треба да се упати кај специјалист за да се разгледаат можностите за алтернативна терапија.



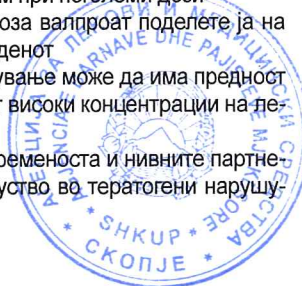
Општи упатства кои треба да се земат во предвид за пациентки со епилепсија:

Објавени од работната група на Комисијата за европски прашања на меѓународната лига против епилепсија (CEA-ILAE) и Европската академија за неврологија (EAN):

- „Повлекувањето на лекот обично се прави постепено, во повеќе недели и месеци, што овозможува да се утврди која е минималната доза што би била потребна ако дојде до напад за време на повлекувањето на лекот“.
- „Префрлањето од валпроат на алтернативна терапија, вообичаено, се спроведува во текот на најмалку 2-3 месеци. Обично, новиот лек прво постепено се воведува, како додаток на валпроат. За да се достигне потенцијално ефикасна доза со новата терапија, може да поминат и до 6 недели; а потоа, може да се проба постепено прекинување на валпроатот“.

Доколку, и покрај познатите ризици од употребата на валпроат при бременост, и по внимателното разгледување на алтернативната терапија, во исклучителни околности, бремената жена (или жената што планира да забремени) треба да прима валпроат за епилепсија:

- Нема гранична доза за којашто се смета дека е без ризик. Меѓутоа, ризикот од вродени дефекти и нарушувања во развојот е поголем при поголеми дози.
- Користете ја најмалата ефикасна доза и дневната доза валпроат поделете ја на неколку мали дози кои ќе бидат примени во текот на денот.
- Употребата на формулација со продолжено ослободување може да има предност пред други формулации на третман за да се избегнат високи концентрации на лекот во плазмата.
- Сите пациентки изложени на валпроат во текот на бременоста и нивните партнери треба да се упатат до доктор специјалист со искуство во тератогени нарушувања.



Референци

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
2. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
3. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
9. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
10. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
11. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate-EMA/679681/2017